MabThera®

ROCHE

OEMéd

Composition
Principe actif: rituximabum.

Excipients: Natrii citras, polysorbatum 80, natrii chloridum, aqua ad injectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
1 flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de rituximab.

1 flacon de 50 ml de solution à diluer pour perfusion contient 500 mg de rituximab.

Indications/Possibilités d'emploi
Lymphomes non hodgkiniens
Traitement de patients avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif (stades III–IV), en cas de récidive ou de chimiorésistance.

Traitement de patients précédemment non traités avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif (stades III–IV), en association avec un protocole CVP standard (cyclophosphamide, vincristine et prednisone sur 8 cycles).

Traitement de patients avec lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (DLBCL), CD20-positif, en association avec un protocole CHOP standard (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone sur 8 cycles).

Traitement d'entretien de patients avec lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-positif récidivant ou réfractaire (stades III–IV) ayant répondu à un traitement d'induction par un protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone sur 6 cycles) ou R-CHOP (CHOP plus MabThera sur 6 cycles).

Traitement de patients avec leucémie lymphatique chronique (CLL) nécessitant un traitement en association avec fludarabine et cyclophosphamide (R-FC). Les patients prétraités par fludarabine doivent avoir répondu au traitement pendant 6 mois au moins.

Polyarthrite rhumatoïde
MabThera est indiqué, en association avec le méthotrexate (MTX), dans le traitement de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, après échec d'un ou plusieurs traitements par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Posologie/Mode d'emploi
MabThera est administré, après dilution, en perfusion intraveineuse par voie spécifique. MabThera ne doit pas être injecté non dilué par voie i.v. et la solution préparée ne doit pas être administrée en perfusion brève.

Première perfusion: la vitesse de perfusion initiale recommandée est de 50 mg/h; après les premières 60 minutes, elle peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

Perfusions ultérieures: les perfusions ultérieures de MabThera peuvent être instaurées à une vitesse de 100 mg/h, puis augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

Les perfusions de MabThera doivent avoir lieu dans un milieu médicalisé disposant d'un équipement permettant d'assurer immédiatement une réanimation efficace. Les perfusions doivent être effectuées sous le contrôle direct d'un oncologue/hématologue ou d'un rhumatologue expérimenté. MabThera convient à un traitement ambulatoire. Les patients développant des symptômes respiratoires ou une hypotension doivent être surveillés pendant au moins 24 heures.

Avant chaque perfusion de MabThera (30–60 minutes avant le début de la perfusion), un antipyrétique et un antihistaminique (paracétamol et diphénhydramine, par exemple) devraient être administrés à titre de prémédication.

Les patients doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition éventuelle d'un syndrome de libération des cytokines (Cytokine Release Syndrome) (voir sous «Mises en garde et précautions»). Chez les patients présentant des signes d'effets indésirables (EI) graves, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être immédiatement interrompue. Des signes d'un syndrome de lyse tumorale doivent être en outre recherchés chez les patients avec lymphome non hodgkinien, DLBCL ou CLL. Chez les patients avec insuffisance respiratoire ou infiltration pulmonaire tumorale préalables, une radiographie du thorax doit être pratiquée. Chez tous les patients, la perfusion ne doit être reprise que lorsque tous les symptômes cliniques ont totalement disparu et que les valeurs biologiques sont redevenues normales. A ce moment-là, la perfusion peut être reprise avec, au début, une vitesse n'excédant pas la moitié de la vitesse de perfusion précédente. Si les mêmes effets indésirables graves réapparaissent, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Affections hématologiques malignes
Il n'est pas nécessaire de prémédiquer avec des glucocorticoïdes si MabThera est associé à une chimiothérapie comportant un glucocorticoïde comme CHOP ou CVP.

Ajustement de la dose en cours de traitement
Il n'est pas recommandé de diminuer la dose de MabThera. Si MabThera est associé à une chimiothérapie standard, on appliquera les diminutions de doses habituelles des agents chimiothérapeutiques.

Lymphome non hodgkinien folliculaire
Traitement initial: la posologie recommandée de MabThera en monothérapie chez l'adulte est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine en perfusion intraveineuse pendant 4 semaines.

La posologie recommandée de MabThera administré en association avec un protocole CVP est de 375 mg/m² de surface corporelle à raison d'une fois toutes les 3 semaines sur 8 cycles thérapeutiques. La dose de MabThera est administrée le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie après la prise orale du glucocorticoïde prévu dans le protocole CVP.

Traitement d'une récidive: la dose utilisée lors de traitement réitéré chez des patients ayant répondu au traitement initial est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine pendant quatre semaines (voir sous «Propriétés/Effets» et sous «Reprise du traitement, 1 dose par semaine pendant 4 semaines»).

Traitement d'entretien
Un traitement d'entretien par MabThera peut être administré à des patients ayant répondu à un traitement d'induction par le protocole CHOP ou R-CHOP. La posologie correspondante est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois tous les 3 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum.

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B
MabThera doit être utilisé en association avec un protocole CHOP. La dose préconisée de MabThera est de 375 mg/m² de surface corporelle une fois toutes les 3 semaines sur 8 cycles thérapeutiques. La dose de MabThera est administrée le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie après l'administration i.v. du glucocorticoïde prévu dans le protocole CHOP. Les autres composantes de la chimiothérapie doivent être administrées après la perfusion de MabThera.

Leucémie lymphatique chronique
Il est recommandé d'initier une prophylaxie avec un apport liquidien suffisant et d'administrer des urostatiques 48 heures avant le début de la thérapie pour diminuer le risque d'un syndrome de lyse tumorale.

On envisagera en outre une prémédication avec des glucocorticoïdes juste avant le début de la perfusion MabThera pour diminuer la fréquence et le niveau de gravité des réactions aigues à la perfusion et/ou un syndrome de libération des cytokines.

Chez les patients n'ayant encore pas été traités et chez les patients récidivants ou réfractaires, la dose de MabThera recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle au jour 1 du premier cycle de traitement, suivie de 500 mg/m² de surface corporelle au jour 1 des cycles 2 à 6 (avec des intervalles de quatre semaines). On administrera 25 mg/m² de fludarabine et 250 mg/m² de cyclophosphamide aux jours 2, 3 et 4 du premier cycle et aux jours 1 à 3 des cycles 2 à 6.

En cas de survenue d'infections graves ou de cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie) de grade 3 ou 4 survenant au 28^{e} jour d'un cycle et dont on ne peut pas conclure qu'elles impliquent la moelle osseuse, on recommandera les ajustements de doses suivants:

Le traitement peut être repoussé de deux semaines avec réduction simultanée de 25% de la fludarabine et du cyclophosphamide dans les cycles suivants.

Si, après cette première réduction de la dose, survient une seconde cytopénie de grade 3 ou 4, avec ou sans implication de la moelle osseuse, au 28^{e} jour d'un cycle, on pourra encore diminuer de 25% la dose de fludarabine et de cyclophosphamide et une fois encore la repousser de deux semaines. Ceci équivaut à 50% de la dose normale de fludarabine et de cyclophosphamide.

Polyarthrite rhumatoïde
Il convient d'administrer, 30 minutes avant le traitement par MabThera, 100 mg de méthylprednisolone par voie i.v. aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion. A l'issue de la perfusion, on gardera un abord intraveineux in situ pendant une heure au moins pour pouvoir administrer un médicament par voie i.v. en cas de besoin. Si aucun effet médicamenteux indésirable ne survient durant cette période, on pourra retirer cet abord intraveineux.

Une cure de MabThera se compose de deux perfusions i.v. de 1'000 mg chacune à deux semaines d'intervalle. On ne dispose à ce jour que d'une expérience limitée de l'administration de plus de deux cures. Selon l'évolution de la maladie, d'autres cycles de traitement pourront être administrés.

Dans une étude de détermination de la dose menée dans une population de patients présentant une pharmacorésistance relativement faible et n'ayant pas répondu à un traitement préalable par des anti-inflammatoires de fond (DMARD), l'administration de 2× 500 mg par cure s'est avérée avoir une efficacité similaire à celle de 2× 1'000 mg (selon le critère d'évaluation ACR20). Des doses inférieures à 2× 500 mg par cure n'ont pas été étudiées.

Instructions spéciales pour la posologie
Utilisation chez l'enfant et l'adolescent
L'utilisation et la sécurité d'emploi de MabThera n'ont pas à ce jour été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.

Patients âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (>65 ans).

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale
Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients avec insuffisance hépatique ou rénale.

Contre-indications
Hypersensibilité par rapport au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

Patients avec insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA). L'association du rituximab avec une chimiothérapie, y compris le méthotrexate, est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Mises en garde et précautions
Patients avec affections hématologiques malignes
Syndrome de lyse tumorale: MabThera provoque la lyse rapide des cellules CD20 positives bénignes et malignes et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de LDH et insuffisance rénale aigue. Les patients présentant un taux élevé de cellules malignes dans la circulation (>25'000/mm³) ou une charge tumorale importante (lésions >10 cm), courant de ce fait un risque accru de syndrome de lyse tumorale, doivent être traités avec la plus extrême prudence. Chez les patients qui risquent de développer un syndrome de lyse tumorale, il convient d'envisager une prophylaxie appropriée. Chez ces patients, on diminuera la vitesse de perfusion dans le premier cycle, ainsi que dans les cycles suivants si le nombre de lymphocytes se maintient à >25'000/mm³, ou on répartira la perfusion sur deux jours. Pendant l'administration de la première perfusion, ces patients devront être très étroitement surveillés.

Réactions dues à la perfusion
L'administration de MabThera entraine la libération de cytokines et elle est associée à des réactions dues à la perfusion, surtout lors de la première administration. L'incidence des réactions dues à la perfusion a chuté de 77% (7% de degré 3/4) lors de la

première perfusion à environ 30% (2% de degré 3/4) lors de la quatrième perfusion et à 14% (aucune réaction de degré 3 et 4) lors de la huitième perfusion. Il se peut que, cliniquement, des réactions graves dues à la perfusion ne puissent pas être distinguées de réactions d'hypersensibilité ou du syndrome de libération des cytokines. Des réactions graves avec issue fatale ont été signalées. Des réactions graves dues à la perfusion, caractérisées par des accidents pulmonaires, surviennent habituellement dans les 30 minutes à 2 heures qui suivent la mise en route de la première perfusion de MabThera, elles ont aussi inclus dans certains cas une rapide lyse tumorale et des signes d'un syndrome de lyse tumorale en plus de fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, oedème de Quincke et d'autres symptômes (voir sous «Effets indésirables»).

Il est conseillé de traiter les symptômes dus à la perfusion avec la diphénhydramine et l'acétaminophène. Il peut être indiqué d'y ajouter un traitement avec des bronchodilatateurs ou une injection intraveineuse de solution saline. Dans la plupart des cas, on peut poursuivre la perfusion en ayant pris soin de diminuer de moitié la vitesse de perfusion (par exemple, de 100 mg/h à 50 mg/h) et en s'étant assuré que les symptômes aient entièrement disparu. Lorsque les réactions liées à la perfusion ne menaçaient pas le pronostic vital, la plupart des patients ont pu aller jusqu'au bout du cycle thérapeutique avec MabThera. La poursuite du traitement après disparition totale des signes et symptômes a rarement conduit à la réapparition de réactions graves liées à la perfusion.

Il a été fait état de réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité pouvant se produire après l'administration intraveineuse de protéines. En cas de réaction allergique pendant l'administration de MabThera, il convient de pouvoir disposer immédiatement d'adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes.

Réactions pulmonaires
Les réactions pulmonaires observées sont l'hypoxie, les infiltrats pulmonaires et l'insuffisance respiratoire aigue. La plupart de ces réactions ont été précédées par des bronchospasmes et des dyspnées sévères. Dans quelques cas, on a observé une aggravation de la symptomatologie alors que dans d'autres cas, une amélioration initiale a été suivie d'une dégradation clinique. Les patients présentant des réactions pulmonaires ou d'autres symptômes graves liés à la perfusion doivent par conséquent être étroitement surveillés jusqu'à disparition complète de leurs symptômes. Chez les patients avec des antécédents d'insuffisance pulmonaire ou qui présentent une infiltration tumorale pulmonaire, le risque d'issue défavorable est plus grand et il faut par conséquent traiter de tels patients avec beaucoup de prudence. Une insuffisance respiratoire aigue peut s'accompagner d'effets comme une infiltration interstitielle pulmonaire visible sur une radiographie thoracique ou d'oedèmes. Ce syndrome survient en général entre une et deux heures après le début de la première perfusion. Chez les patients présentant des réactions pulmonaires graves, on interrompra immédiatement la perfusion et on mettra en place un traitement symptomatique.

Système cardiovasculaire
Comme une perfusion de MabThera peut s'accompagner de chutes transitoires de tension artérielle, on envisagera, le cas échéant, d'interrompre un traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion et pour la durée de celle-ci. Lors de l'administration de MabThera à des patients présentant un lymphome non-hodgkinien, on a observé des cas où une cardiopathie ischémique préexistante s'est manifestée et a conduit à des symptômes comme un angor et un infarctus du myocarde, ainsi qu'à une fibrillation auriculaire et à un flutter auriculaire. Les patients avec antécédents de cardiopathie (comme par exemple angor, arythmies telles que flutter ou fibrillation auriculaires ou insuffisance cardiaque) doivent être étroitement surveillés pendant la durée de la perfusion. On ne doit pas traiter les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (NYHA-Stadium IV).

On usera de beaucoup de prudence pour traiter des patients qui présentent un taux de neutrophiles <1,5× 10^9/l et/ou un taux plaquettaire <75× 10^9/l, car on n'a qu'une expérience clinique limitée avec ces patients.

Des contrôles réguliers de la numération/formule sanguine, y compris la numération plaquettaire, sont indiqués, comme c'est le cas dans d'autres traitements antitumoraux.

Vaccinations préventives
L'innocuité d'une immunisation par vaccins, surtout par vaccins vivants, après un traitement par MabThera n'a pas été étudiée. Il n'existe pas non plus d'étude sur la probabilité d'une réponse immunitaire humorale primaire.

Les patients traités par MabThera ne doivent pas recevoir de vaccins vivants. En cas de nécessité, ils peuvent être immunisés avec des vaccins non vivants, mais il faudra alors s'attendre à une diminution du taux de réponse. Dans une étude non randomisée, les patients sous MabThera en monothérapie ont eu un taux de réponse inférieur à celui de contrôles non traités aux tests du Tetanus-Recall-Antigen (16% vs. 81%) et de la Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs. 69%). Les taux de réponse ont été évalués en comptabilisant comme réponses les augmentations de plus du double des titres d'anticorps.

Les titres moyens des anticorps préthérapeutiques contre une sélection d'antigènes (Streptococcus pneumoniae, Influenza A, les oreillons, la rubéole, Varicella) se sont maintenus au même niveau pendant 6 mois au moins après la fin du traitement avec MabThera.

Réactions cutanées
Des réactions muco-cutanées sévères, dont certaines avec issue fatale, ont été décrites chez de rares patients sous MabThera. Ces réactions sont survenues 1 à 13 semaines après le début du traitement. Dans de tels cas, les perfusions doivent être arrêtées et les patients doivent immédiatement faire l'objet d'un examen médical. Une biopsie peut aider au diagnostic différentiel des réactions cutanées et au choix du traitement approprié. Les réactions muco-cutanées décrites consistent entre autres en pemphigus paranéoplasique, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite lichénoïde, dermatite vésiculo-bulleuse et nécrolyse épidermique toxique. Aucune donnée n'est disponible quant à l'innocuité de la reprise du traitement par MabThera dans de tels cas.

Infection virale sévère
Les patients qui présentent des infections virales graves ne doivent pas être traités avec MabThera. Des infections virales sévères – nouvelles infections ou réactivation/exacerbation d'infections –, à issue fatale dans des cas isolés, ont été signalées sous traitement par le rituximab. La majorité des patients avait reçu le rituximab en association avec une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Exemples de telles infections virales sévères: infections à Herpesviridae (cytomégalovirus [CMV], virus varicelle-zona, virus de l'herpès simplex), à virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LMP]) ainsi qu'aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

Des cas de réactivation d'une hépatite B – y compris de l'hépatite fulminante dont certains ont eu une issue fatale – ont été rapportés; la majorité des patients touchés a reçu en plus une chimiothérapie cytostatique. Le lien de causalité n'a pas encore été clairement établi.

Chez les patients à haut risque, il convient d'envisager un screening sur le virus de l'hépatite B (HBV) avant le début d'un traitement avec MabThera. Les porteurs de l'hépatite B et les patients ayant eu une hépatite B à l'anamnèse doivent être étroitement surveillés pour des signes cliniques et biologiques d'une infection à HBV active durant un traitement par MabThera et durant plusieurs mois suivant ce traitement.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive lors de l'utilisation de MabThera en présence d'un NHL ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit. La majorité des patients avaient reçu MabThera associé à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Des symptômes neurologiques mentionnés par des patients avec LED devraient faire penser à une éventuelle LMP dans le cadre du diagnostic différentiel et amener les médecins, en présence de signes cliniques correspondants, à adresser ces patients à un neurologue.

Tractus gastro-intestinal
une perforation ou une occlusion gastro-intestinale, à issue fatale dans des cas isolés, a été observée chez des patients ayant reçu le rituximab en association avec une chimiothérapie au titre du traitement d'un lymphome non hodgkinien. Si les patients se plaignent de douleurs abdominales, en particulier au début du traitement, des examens approfondis ainsi qu'un traitement approprié doivent être mis en route.

Polyarthrite rhumatoïde
Réactions dues à la perfusion
L'administration de MabThera peut entraîner des réactions dues à la perfusion liées à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les symptômes qui signalent une réaction infectieuse sont: démangeaisons, fièvre, urticaire/exanthème, frissons, pyrexies, éternuements, oedème angionévropathique, irritation de la gorge, toux et bronchospasme – avec ou sans hypotension ou hypertension simultanée. Une prémédication par un glucocorticoïde administré par voie i.v. a permis de réduire tant la fréquence que la sévérité de telles réactions.

La plupart des réactions signalées dues à la perfusion étaient d'intensité légère à modérée. La proportion de patients concernés diminue au fur et à mesure des perfusions ultérieures. Les réactions rapportées ont généralement été réversibles lorsque la perfusion de MabThera a été par la suite soit administrée à vitesse réduite, soit interrompue, et lorsque les patients concernés ont reçu un antipyrétique, un antihistaminique et – dans des cas isolés, en fonction des besoins – de l'oxygène, un soluté de chlorure de sodium par voie i.v. ou des bronchodilatateurs ainsi que des glucocorticoïdes. Dans la plupart des cas, la perfusion peut être poursuivie à une vitesse réduite de moitié (p.ex. 50 mg/h au lieu de 100 mg/h) après régression totale des symptômes.

Des réactions anaphylactiques ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées au début de, pendant et après l'administration de protéines par voie i.v. En cas de réaction allergique pendant l'administration de MabThera, il convient de pouvoir disposer immédiatement de médicaments destinés à traiter des réactions d'hypersensibilité, tels qu'adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes.

Dans les études cliniques, une réaction sévère est apparue, indépendamment de la dose, chez 10 patients sur 1'039 (1%) atteints de polyarthrite rhumatoïde pendant la première perfusion de MabThera.

Aucune donnée n'est disponible sur l'innocuité de MabThera chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (classe III de la NYHA).

Aussi convient-il, avant le traitement par MabThera, de tenir compte du risque de complications cardiovasculaires suite à des réactions liées à la perfusion chez des patients avec antécédents de cardiopathie. De tels patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration de MabThera. Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA) ne doivent pas être traités.

Etant donné qu'une hypotension est susceptible de survenir pendant la perfusion de MabThera, il convient d'envisager de renoncer à l'administration d'antihypertenseurs dans les 12 heures précédant la perfusion.

Infections
Après le traitement par MabThera, le risque d'infection est potentiellement accru (voir sous «Contre-indications»). MabThera ne doit pas être administré à des patients présentant une infection active ou une immunodéficience sévère (hypogammaglobulinémie, taux de CD4 ou de CD8 fortement réduit, par exemple). La prudence s'impose lors de la prescription de MabThera à des patients présentant des antécédents d'infections récidivantes ou chroniques, ou à des patients souffrant d'affections sous-jacentes qui favorisent l'apparition d'infections sévères (voir sous «Effets indésirables»). Chez les patients développant une infection après un traitement par MabThera, il convient de poser un diagnostic rapidement et d'instaurer un traitement en conséquence.

Vaccinations préventives
Avant d'initier un traitement par MabThera, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et se tenir aux directives actuelles de vaccination. La vaccination devrait être terminée quatre semaines au moins avant la première administration de MabThera. Pour plus d'informations, cf. «Vaccinations préventives» pour les patients qui ont des problèmes hématologiques.

Les proportions de patients présentant des taux d'anticorps positifs contre S. pneumoniae, Influenza, les oreillons, la rubéole, Varicella et la toxine tétanique étaient encore semblables au bout d'un an d'un traitement répété avec MabThera à ce qu'elles étaient au début.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Après utilisation de MabThera dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) à issue fatale ont été signalés. Parmi les cas signalés, il y avait plusieurs facteurs de risque de LMP, y compris la maladie sous-jacente, un traitement de longue durée avec des immunosuppresseurs ou une chimiothérapie. Des cas de LMP ont aussi été signalés chez des patients souffrant de maladies auto-immunes n'ayant pas été traités avec MabThera. Des symptômes neurologiques mentionnés par des patients avec LED devraient faire penser à une éventuelle LMP dans le cadre du diagnostic différentiel et amener les médecins, en présence de signes cliniques correspondants, à adresser ces patients à un neurologue.

On n'a pas étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi de MabThera lors du traitement de maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde.

Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'une pneumopathie significative et non contrôlée. C'est pourquoi la prudence s'impose lors de l'administration de MabThera à de tels patients.

On ne dispose pas non plus de données chez les patients souffrant d'anémie (taux d'Hb <8,5 g/dl) ou de neutropénie (taux de neutrophiles <1'500/µl).

En cas de traitement préalable par des anti-TNF, au moment de l'instauration du traitement par MabThera, un traitement par l'étanercept doit être achevé depuis au moins 4 semaines, et un traitement par l'infliximab ou l'adalimumab depuis au moins 8 semaines.

Interactions
On ne dispose actuellement que de peu de données sur d'éventuelles interactions entre MabThera et d'autres médicaments. Les interactions avec le rituximab associé à la chimiothérapie (protocoles CHOP et CVP, par exemple) n'ont notamment pas été étudiées.

L'administration simultanée de fludarabine ou de cyclophosphamide avec du rituximab n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chaque substance. Il en est de même de l'administration simultanée de méthotrexate et de rituximab.

Les patients présentant des taux d'anticorps humains antimurins ou d'anticorps humains antichimériques (HAMA/HACA) peuvent développer des allergies ou des réactions d'hypersensibilité s'ils reçoivent simultanément d'autres anticorps monoclonaux à titre diagnostique ou thérapeutique.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique sur l'utilisation concomitante de MabThera et d'anti-TNF. On ne dispose que de données limitées issues d'études cliniques sur l'utilisation d'autres DMARD, lesquelles font état d'une déplétion en cellules B périphériques après le traitement par MabThera. A l'issue du traitement par MabThera, il convient de n'administrer aucun anti-TNF pendant au moins 8 semaines.

Grossesse/Allaitement
Lymphomes non hodgkiniens
Grossesse
On sait que les immunoglobulines de classe G (IgG) franchissent la barrière placentaire. Etant donné le temps de rétention prolongé de MabThera chez les patients ayant une déplétion en cellules B, les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à une contraception efficace pendant le traitement par MabThera ainsi qu'au cours des 12 mois suivant son arrêt.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le singe n'ont fait état d'aucun dommage chez le foetus. Chez des nouveau-nés de femelles ayant été exposées à MabThera pendant la gestation, des populations réduites de cellules B ont été observées durant la phase postnatale. Aucune étude n'a été effectuée sur des populations de cellules B de nouveau-nés humains après exposition maternelle à MabThera. On ne dispose pas d'informations suffisantes et bien contrôlées provenant d'études sur des femmes enceintes, mais, chez quelques nouveau-nés dont les mères ont reçu du rituximab au cours de leur grossesse, on a constaté une déplétion transitoire en cellules B et une lymphocytopénie. C'est la raison pour laquelle on ne doit pas administrer MabThera à des femmes enceintes, sauf si ceci est clairement nécessaire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace et la poursuivre jusqu'à 12 mois après la fin du traitement avec MabThera.

Allaitement
On ignore si le rituximab passe dans le lait maternel. Toutefois, étant donné que les IgG de la mère passent dans le lait maternel et que MabThera a été mis en évidence dans le lait de singes femelles allaitant, les femmes traitées par MabThera ne doivent pas allaiter.

Polyarthrite rhumatoïde
Grossesse
L'utilisation de méthotrexate est contre-indiquée pendant la grossesse et la période d'allaitement. Le rituximab peut franchir la barrière placentaire et influer sur le système immunitaire foetal. On ne dispose que de données limitées sur des femmes enceintes traitées par MabThera. Les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à une contraception efficace pendant le traitement par MabThera ainsi que pendant un an après son arrêt.

Allaitement
On ignore si le rituximab passe dans le lait maternel. Toutefois, étant donné que les IgG de la mère passent dans le lait maternel et que du rituximab a été mis en évidence dans le lait de singes femelles allaitantes, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Aucune étude relative aux répercussions de MabThera sur l'aptitude à conduire un véhicule et à commander des machines n'a été effectuée. Etant donné l'effet pharmacologique du médicament ainsi que ses effets indésirables observés à ce jour, il ne faut s'attendre à aucune influence de MabThera dans ce domaine. Il convient cependant de tenir compte de la prémédication (anti-histaminiques) destinée à prévenir les réactions dues à la perfusion ainsi que du traitement de telles réactions. Après des réactions liées à la perfusion, il convient que le patient attende que son état se stabilise avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Effets indésirables
Expérience provenant d'études cliniques en hémato-oncologie
On a rassemblé ci-après les fréquences des effets médicamenteux indésirables rapportés lors de l'administration de MabThera en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. Les effets indésirables sont présentés en ordre de gravité décroissant à l'intérieur de chaque groupe de fréquence. Les fréquences sont exprimées par très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à <1/10), occasionnels (≥1/1'000 à <1/100), rares (≥1/10'000 à <1/1'000), très rares (<1/10'000).

Les réactions médicamenteuses indésirables de toute gravité figurant dans la liste suivante sont basées sur des informations obtenues d'études portant sur un collectif de 1'600 patients environ dans lesquelles MabThera a été administré en monothérapie et en association avec une chimiothérapie.

Infections et infestations
Très fréquents: infections bactériennes, infections virales, bronchite.

Fréquents: septicémie, pneumonie, infection fébrile, herpes zoster, infections respiratoires, mycoses, infections d'étiologie inconnue, sinusite, hépatite B.

Cas isolés d'infection à cytomégalovirus et à herpès, leucoencéphalopathie multifocale progressive, hépatite C, hépatite fulminante.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique
Très fréquents: neutropénie, leucopénie, neutropénie fébrile, thrombopénie.

Fréquents: anémie, pancytopénie, granulopénie.

Occasionnels: troubles de la coagulation, anémie aplasique, anémie hémolytique, lymphadénopathie.

Troubles du système immunitaire
Très fréquent: oedème de Quincke.

Fréquent: réaction d'hypersensibilité.

Très rare: angéite.

Cas isolés de réactions semblables à une maladie du sérum.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquents: hyperuricémie, hyperglycémie, perte de poids, élévation du LDH, hypocalcémie.

Troubles psychiatriques
Occasionnels: dépression, nervosité.

Troubles du système nerveux
Fréquents: paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnies, vasodilatation, vertiges, troubles de l'anxiété.

Occasionnel: dysgeusie.

Cas isolés: neuropathie périphérique, troubles sensoriels, paralysie faciale.

Troubles oculaires
Fréquents: troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivite.

Cas isolés de perte grave de la vue.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif
Fréquents: acouphène, otalgies.

Cas isolés de perte de l'audition.

Troubles cardiaques
Fréquents: infarctus du myocarde, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie, insuffisance cardiaque.

Occasionnels: insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, angor, ischémie myocardique, bradycardie.

Troubles vasculaires
Fréquents: hypertension, hypotension orthostatique, hypotension.

Organes respiratoires
Fréquents: bronchospasme, douleurs thoraciques, dyspnée, toux, rhinite.

Occasionnels: asthme, bronchiolite oblitérante, insuffisance respiratoire, hypoxie.

Rare: oedème pulmonaire.

Très rare: décès par insuffisance respiratoire.

Troubles gastro-intestinaux
Très fréquent: nausée.

Fréquents: vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation de la gorge.

Occasionnels: dilatation de l'abdomen.

Cas isolés de perforation ou d'obstruction gastro-intestinales.

Troubles hépato-biliaires
Très rare: hépatite.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Très fréquents: prurit, éruption cutanée, alopécie.

Fréquents: urticaire, alopécie, sudation, sudation nocturne.

Cas isolés de troubles cutanés comme éruption cutanée bulleuse grave, y compris décès consécutifs à une nécrolyse épidermique toxique.

Troubles musculosquelettiques
Fréquents: myalgies, arthralgies, douleurs dorsales, douleurs au cou ou à la nuque, douleurs.

Troubles rénaux et urinaires
Très rare: insuffisance rénale aiguë (liée au syndrome de lyse tumorale).

Troubles généraux et accidents au site d'administration
Très fréquents: fièvre (48,3%), frissons (31,3%), asthénie, céphalées.

Fréquents: fatigue, tremblements, douleurs tumorales, rougeurs, sensation de mal-être, syndrome de refroidissement, oedème périphérique, oedème facial.

Occasionnels: douleurs au site de perfusion.

Investigations
Très fréquent: chute du taux d'IgG.

Données provenant d'études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité clinique de MabThera utilisé en association avec le méthotrexate lors de polyarthrite rhumatoïde a été étudiée dans trois études contrôlées menées en double insu (une étude de phase III et deux études de phase II). Plus de 1'000 patients ont reçu au moins une cure de MabThera et ont été suivis pendant une durée comprise entre 6 mois et 3 ans. Environ 600 et 200 patients ont reçu respectivement deux et trois cures pendant la phase de suivi.

Les patients ont reçu, outre le méthotrexate (10–25 mg/semaine), 2× 1'000 mg de MabThera à deux semaines d'intervalles. Les perfusions de MabThera ont été administrées après une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone; en outre, la plupart des patients ont reçu de la prednisolone par voie orale durant 15 jours. On a indiqué dans la liste ci-dessous les effets indésirables qui sont apparus avec une différence d'au moins 2% par rapport au groupe de contrôle et plus fréquemment chez les patients ayant reçu au moins une perfusion de MabThera que chez les patients qui avaient reçu un placebo dans les études de phase II et dans l'ensemble des populations des études de phase II. Les fréquences sont exprimées par très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à <1/10), occasionnels (≥1/1'000 à <1/100), rares (≥1/10'000 à <1/1'000), très rares (<1/10'000).

Les effets indésirables les plus fréquents pouvant être associés, dans les études de phase II et III, à l'administration de 2× 1'000 mg MabThera, étaient des réactions aigues à la perfusion. Elles sont survenues chez 15% des patients à la suite de la première perfusion de rituximab et chez 5% des patients du groupe placebo. Les réactions à la perfusion ont reculé à 2% après la deuxième perfusion, tant dans le groupe rituximab que dans le groupe placebo.

Infections et infestations
Très fréquent: infection des voies respiratoires hautes.

Fréquents: infections urinaires, rhinite, pneumonie.

Troubles du système immunitaire
Rares: réactions anaphylactiques, oedème du larynx, oedème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquents: hypercholestérolémie, bouffées de chaleur.

Troubles du système nerveux
Fréquents: migraine, paresthésie.

Troubles cardiaques
Fréquents: hypertension, hypotension.

Organes respiratoires
Rares: bronchospasme, wheezing.

Troubles gastro-intestinaux
Fréquents: dyspepsie, nausées, douleurs de l'épigastre.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Fréquents: urticaire, éruption cutanée.

Rares: oedème généralisé, démangeaisons.

Troubles musculosquelettiques
Fréquents: arthralgies/myalgies, ostéoarthrite, spasmes musculaires.

Troubles généraux et accidents au site d'administration
Fréquents: asthénie, pyrexie, frissons.

Tumeurs malignes
Avec 1,5 cas pour 100 années-patients, la fréquence des tumeurs malignes observées après administration de rituximab dans le cadre d'études cliniques s'est située dans la plage de valeurs attendues pour une population correspondante sur le plan de la distribution de l'âge et du sexe.

Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques chez l'être humain. Le produit n'a pas été testé à des doses unitaires supérieures à 1'000 mg dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

La dose la plus élevée testée à ce jour sur des patients avec leucémie lymphatique chronique est de 5 g. On n'a pas enregistré d'autres signaux de sécurité. En cas de surdosage, on interrompra ou on diminuera immédiatement la perfusion et on surveillera étroitement le patient. Chez les patients qui présentent une déplétion en cellules B, on contrôlera régulièrement la formule sanguine et on sera très attentif au risque élevé d'infection.

Propriétés/Effets
Code ATC: L01XC02

Mécanisme d'action
Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain), qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Ce dernier est localisé sur les pré-lymphocytes B et les lymphocytes B matures, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes et autres tissus normaux. L'antigène est exprimé sur plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison de l'anticorps et n'est pas libéré de la membrane cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme d'antigène libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Au cours des études réalisées jusqu'à présent, aucune relation n'a été constatée entre l'intensité de l'expression du CD20 sur les cellules malignes et la réponse au traitement.

Le rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et entraîne une lyse des cellules B. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire consistent en une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ainsi qu'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une induction de l'apoptose.

Le taux de cellules B périphériques a chuté au-dessous de la valeur normale après l'administration de la première dose de MabThera. Les cellules B ont commencé à se régénérer dans les 6 mois qui ont suivi la fin du traitement, les taux étant redevenus normaux 9 à 12 mois après la fin du traitement.

La recherche d'anticorps humains antimurins (HAMA) chez 67 patients ne s'est révélée positive chez aucun d'entre eux. Quant à la recherche d'anticorps humains antichimériques (HACA) chez 356 patients atteints de lymphome non hodgkinien, elle s'est révélée positive chez 1,1% d'entre eux (4 patients).

La recherche d'anticorps humains antichimériques (HACA) s'est avérée positive chez 96 patients sur 1'039 (9,2%) atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'apparition de HACA chez ces patients n'a été associée ni à une dégradation clinique ni à une augmentation du risque de réactions à des perfusions ultérieures.

Enfin, des études *in vitro* ont montré que le rituximab sensibilise des lignées cellulaires chimiorésistantes de lymphomes humains à cellules B aux effets cytotoxiques de quelques agents chimiothérapeutiques.

Efficacité clinique
Expérience clinique lors de lymphome non hodgkinien
Lymphome non hodgkinien de faible malignité
Monothérapie: traitement initial, 1 dose par semaine pendant 4 semaines
Dans le cadre de l'étude pivot, 166 patients atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, récidivant ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), le taux de réponse global (overall response rate, ORR) a été de 48% (intervalle de confiance à 95% [$CI_{95\%}$]: 41%–56%), 6% des patients ayant présenté une réponse complète (complete response, CR) et 42% une réponse partielle (partial response, PR). Le délai médian jusqu'à progression (median time to progression, TTP) a été de 13,0 mois chez les répondeurs (projection).

Une analyse de sous-groupes a mis en évidence un ORR plus élevé chez les patients des sous-types histologiques B, C et D de l'IWF que chez ceux du sous-type A (58% contre 12%); l'ORR s'est aussi révélé plus élevé chez les patients dont les plus grandes lésions étaient de diamètre inférieur à 5 cm que chez ceux où il était supérieur à 7 cm (53% contre 38%), et plus élevé également chez les patients avec récidive chimiosensible que chez ceux avec récidive chimiorésistante (définie comme correspondant à une durée de réponse inférieure à trois mois) (50% contre 22%). Chez les patients ayant préalablement bénéficié d'une autogreffe de moelle osseuse (ABMT), l'ORR a été de 78%, contre 43% chez les patients sans ABMT. Aucun des facteurs suivants – âge, sexe, grade du lymphome, diagnostic initial, présence ou non d'une forte charge tumorale, taux normal ou élevé de LDH ou atteinte extra-ganglionnaire – n'a eu de répercussion statistiquement significative (test exact de Fischer) sur la réponse à MabThera.

Traitement initial, 1 dose par semaine pendant 8 semaines
Dans une étude multicentrique réalisée chez un groupe unique de malades, 37 patients atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, récidivant ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant huit semaines. L'ORR a été de 57% ($CI_{95\%}$: 41%–73%; CR: 14%; PR: 43%) avec un TPP médian de 19,4 mois (domaine: 5,3 à 38,9 mois) chez les répondeurs (projection).

Traitement initial lors de forte charge tumorale, 1 dose par semaine pendant 4 semaines
Sur la base du résumé de données rassemblées à partir de trois études, 39 patients atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, récidivant ou chimiorésistant, avec forte charge tumorale (lésion ≥10 cm de diamètre) ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. L'ORR a été de 36% ($CI_{95\%}$: 21%–51%; CR: 3%; PR: 33%) avec un TTP médian de 9,6 mois (domaine: 4,5 à 26,8 mois) chez les répondeurs.

Reprise du traitement, 1 dose par semaine pendant 4 semaines
Dans le cadre d'une étude multicentrique réalisée chez un groupe unique de malades, 58 patients atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire, récidivant ou chimiorésistant, ayant présenté une réponse clinique objective à un premier traitement par MabThera, ont à nouveau reçu ce médicament en perfusion i.v. à raison d'une dose de 375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines. Avant d'être enrôlés dans cette étude, trois de ces patients avaient reçu deux cycles thérapeutiques de MabThera, ce pourquoi ils ont reçu un troisième cycle au cours de cette étude. Deux patients ont été traités à deux reprises pendant l'étude. Pour les 60 reprises de traitement effectuées dans le cadre de l'étude, l'ORR a été de 38% ($CI_{95\%}$: 26%–51%; CR: 10%; PR: 28%) avec un TTP médian de 17,8 mois (domaine: 5,4 à 26,6 mois) chez les répondeurs (projection). Ce résultat est plus favorable que le TTP enregistré lors du précédent cycle thérapeutique par MabThera (12,4 mois).

Traitement initial en association avec le protocole CVP
Dans le cadre d'une étude ouverte randomisée, 321 patients non préalablement traités atteints de LNH à cellules B de faible malignité ou folliculaire ont reçu une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide: 750 mg/m²; vincristine: 1,4 mg/m² (jusqu'à 2 mg au maximum) le jour 1; prednisone: 40 mg/m²/jour du jour 1 au jour 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cycles thérapeutiques ou MabThera (375 mg/m²) associé au protocole CVP (R-CVP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle thérapeutique. L'efficacité thérapeutique a été déterminée chez 321 patients (162 sous R-CVP et 159 sous CVP). Au moment de l'analyse, les patients étaient suivis en moyenne depuis 18 mois. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (délai jusqu'à l'échec thérapeutique, défini comme une progression de la maladie, une récidive après réponse, l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome, l'absence de réponse après 4 cycles ou le décès du patient), le protocole R-CVP s'est montré significativement plus avantageux que le protocole CVP (25,9 mois contre 6,7 mois, p <0,0001, test du log-rank). Le risque d'événements évocateurs d'un échec thérapeutique a été réduit de 67% sous R-CVP (IC 95%: 56–76%, modèle de Cox). L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du taux de survie sans événement après 12 mois était de 69% dans le groupe R-CVP contre 32% dans le groupe CVP. La proportion de patients dont la tumeur a répondu au traitement (réponse complète [CR], réponse complète non confirmée [CRu], réponse partielle [PR]) a été significativement plus importante dans le groupe R-CVP que dans le groupe CVP (évaluation de l'investigateur: 80,9% contre 57,2%, p <0,0001, test du chi carré; évaluation du Critical Event Committee indépendant: 77% contre 43%, p <0,0001, test du chi carré). Au bout de 18 mois, la durée de réponse moyenne dans le groupe R-CVP n'était pas encore atteinte, alors qu'elle était de 9,8 mois dans le groupe CVP (p <0,0001, test du log-rank). Chez les patients ayant répondu au traitement, l'analyse selon le modèle de Cox a donné un risque de récidive réduit de 70% dans le groupe R-CVP par rapport au groupe CVP (IC 95%: 55%–81%).

La durée jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome ou jusqu'au décès du patient a été significativement plus longue (non évaluable) dans le groupe R-CVP que dans le groupe CVP (12,3 mois) (p <0,0001, test du log-rank). Le traitement par R-CVP a significativement prolongé la période sans progression de la maladie par rapport au protocole CVP (27 mois contre 14,5 mois). Après 12 mois, 81% des patients du groupe R-CVP ne présentaient pas de récidive, alors qu'ils n'étaient que 58% dans le groupe CVP.

L'analyse du critère d'évaluation primaire et de tous les critères secondaires, réalisée après une période de suivi médiane de 42 mois, a confirmé le bénéfice du protocole R-CVP par comparaison avec la chimiothérapie CVP (Tableau 1).

Tableau 1: Récapitulatif des résultats mis à jour obtenus en termes d'efficacité avec le protocole CVP, par comparaison avec le protocole R-CVP (durée de suivi médiane de 42 mois)

	Estimation de la durée médiane jusqu'à la survenue d'un événement, selon la méthode de Kaplan-Meier (mois)[1]			Effet thérapeutique[2]
	CVP	R-CVP	Test du log-rank Valeur de p	
Durée de suivi médiane (mois)	41,3	42,1	–	–
Critère d'évaluation primaire de l'efficacité				
TTF	6,6	27,0	<0,0001	66%
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité				
Délai jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'au décès[3]	14,5	33,6	<0,0001	58%
Survie globale	NR	NR	0,0700	38%
Taux global de réponse tumorale (CR, CRu, PR)*	57%	81%	<0,0001**	3,2***
Durée de la réponse	13,5	37,7	<0,0001	65%
Survie sans maladie	20,5	44,8	0,0005	71%
Délai jusqu'à la reconduction du traitement du lymphome ou jusqu'au décès	12,3	46,3	<0,0001	63%

[1] Conformément à l'estimation par l'investigateur; toutes les données ont été stratifiées par le centre d'étude.

[2] Effet thérapeutique: pour les paramètres relatifs à la survie sans événement, les estimations ont été réalisées sur la base de la réduction du risque; le quotient de probabilité (odds ratio) a été utilisé pour la réponse tumorale. NR: non atteint, étant donné que les estimations des pourcentages réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier pour la survie sans événement étaient supérieures à 50% pendant toute la phase de suivi de l'étude.

[3] Définie comme étant l'un des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité dans le supplément G du protocole d'étude.

* Le taux de réponse global a été calculé à l'issue du traitement à l'étude, sur la base de l'évaluation de la réponse tumorale.

** Test du chi carré.

*** Quotient de probabilité (odds ratio).

Abréviations: NR = non atteint; TTF = délai jusqu'à l'échec thérapeutique; CR = réponse complète; CRu = réponse complète non confirmée; PR = réponse partielle

Le taux de mortalité lié spécifiquement au lymphome (décès des suites d'un lymphome) était significativement plus faible dans le groupe R-CVP que dans le groupe CVP (p= 0,02; stratification par le centre d'étude, test du log-rank); le taux de survie sans événement à 3 ans était de 93% sous R-CVP contre 85% sous CVP.

Par rapport au traitement par CVP, le traitement par le protocole R-CVP a eu un effet systématiquement positif à travers les sous-groupes suivants: critères du British National Lymphoma Investigation Group (BNLI), âge, atteinte extra-ganglionnaire, atteinte de la moelle osseuse, augmentation du taux de LDH, augmentation de la β2-microglobuline, International Prognostic Index, symptômes B, forte charge tumorale, atteinte des ganglions lymphatiques et Lymphoma Prognostic Index.

Au cours de la période d'observation de 18 mois, il a été recensé 16 décès dans le groupe CVP contre 10 décès dans le groupe R-CVP.

Traitement d'entretien

Dans le cadre d'une étude multicentrique, internationale et prospective de phase III, menée en mode ouvert, 465 patients avec LNH folliculaire récidivant/réfractaire ont reçu dans un premier temps, après randomisation, un traitement d'induction soit par le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone sur 6 cycles; n= 231), soit par l'association MabThera plus CHOP (R-CHOP; n= 234). La répartition entre les deux groupes thérapeutiques était équilibrée en ce qui concerne les caractéristiques des patients avant l'instauration du traitement ainsi que le statut de la maladie. Au total, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle après le traitement d'induction ont ensuite, après une seconde randomisation, été affectés soit à un groupe recevant un traitement d'entretien par MabThera (n= 167), soit à un groupe sous observation uniquement (n= 167). Le traitement d'entretien par MabThera a consisté en une perfusion de 375 mg par m² de surface corporelle une fois tous les 3 mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum.

L'analyse finale de l'efficacité a été effectuée chez tous les patients affectés à un groupe de l'étude après randomisation. Après une durée de suivi médiane de 31 mois chez les patients randomisés lors de la phase d'induction, le protocole R-CHOP a entraîné une amélioration de l'état des patients avec LNH folliculaire récidivant/réfractaire par comparaison avec le protocole CHOP seul (Tableau 2).

Tableau 2: Phase d'induction: récapitulatif des résultats obtenus en termes d'efficacité avec le protocole CHOP, par comparaison avec le protocole R-CHOP (durée de suivi médiane de 31 mois)

	CHOP	R-CHOP	Valeur de p	Réduction du risque[1]
Critères d'évaluation primaires de l'efficacité				
ORR[2]	74%	87%	0,0003	NA
CR[2]	16%	29%	0,0005	NA
PR[2]	58%	58%	0,9449	NA
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité				
OS (médiane)	NR	NR	0,0508	32%
PFS (médiane)	19,4 mois	33,2 mois	0,0001	38%

[1] Les estimations ont été réalisées sur la base des quotients de risque (hazard ratios).

[2] Dernière réponse tumorale conformément à l'estimation effectuée par l'investigateur. Le test statistique «primaire» pour la «réponse» a consisté en l'évaluation de la tendance sur le plan de la CR/PR/absence de réponse (p <0,0001).

Abréviations: NA = non disponible; NR = non atteint; ORR = taux de réponse global (overall response rate); CR = réponse complète; PR = réponse partielle; OS = survie globale; PFS = survie sans progression.

Chez les patients affectés après randomisation à l'un des deux groupes de la phase d'entretien de l'étude, la durée de suivi médiane a été de 28 mois à compter de la date de randomisation. Le traitement d'entretien par MabThera a entraîné une amélioration cliniquement notable et statistiquement significative du critère d'évaluation primaire, à savoir la PFS (délai entre la randomisation pour la phase d'entretien et la survenue d'une récidive, la progression de la maladie ou le décès du patient), par comparaison avec l'observation seule (p <0,0001, test du log-rank). La durée médiane de survie sans progression a été de 42,2 mois dans le groupe MabThera contre 14,3 mois dans le groupe sous observation. Selon l'analyse de régression de Cox, le traitement d'entretien par MabThera a abaissé de 61% le risque de progression ou de décès par comparaison avec l'observation sans traitement (IC à 95%: 45%–72%). L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du taux de survie sans progression à 12 mois était de 78% dans le groupe sous traitement d'entretien par MabThera contre 57% dans le groupe sous observation. L'analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice important du traitement d'entretien par MabThera par comparaison avec l'observation uniquement (p= 0,0039; test du log-rank). Le traitement d'entretien par MabThera a réduit le risque de décès de 56% (IC à 95%: 22%–75%).

Le délai médian jusqu'à la reconduction du traitement du lymphome était significativement plus long sous traitement d'entretien par MabThera que sous observation uniquement (38,8 mois contre 20,1 mois; p <0,0001, test du log-rank). La probabilité de devoir reconduire le traitement a été réduite de 50% (IC à 95%: 30%–64%). Chez les patients chez lesquels la meilleure réponse a consisté, pendant la phase d'induction, en une réponse complète ou une réponse complète non confirmée (CR/CRu), le traitement d'entretien par MabThera a significativement prolongé la durée médiane de survie sans maladie (disease-free survival, DFS) par comparaison avec l'observation seule (53,7 contre 16,5 mois, p= 0,0003, test du log-rank) (Tableau 3). Le risque de récidive a été réduit de 67% chez les patients avec réponse complète (IC à 95%: 39%–82%).

Tableau 3: Phase d'entretien: récapitulatif des résultats obtenus en termes d'efficacité avec MabThera, par comparaison avec l'observation (durée de suivi médiane de 28 mois)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Estimation de la durée médiane jusqu'à la survenue d'un événement, selon la méthode de Kaplan-Meier (mois)			Réduction du risque
	Suivi N= 167	MabThera N= 167	Test du log-rank Valeur de p	
Survie sans progression (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Survie globale	NR	NR	0,0039	56%
Délai jusqu'à la reconduction du traitement du lymphome	20,1	38,8	<0,0001	50%
Survie sans maladie[1]	16,5	53,7	0,0003	67%
Analyse de sous-groupes PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: non atteint.

¹ Non pertinent chez les patients ayant présenté une CR.

Le bénéfice du traitement d'entretien par MabThera a pu être confirmé dans tous les sous-groupes analysés, indépendamment du traitement d'induction (CHOP ou R-CHOP) et de la qualité de la réponse à ce dernier (CR ou PR) (Tableau 3). Le traitement d'entretien par MabThera a entraîné une prolongation significative de la PFS médiane chez les patients ayant répondu à un traitement d'induction par CHOP (PFS médiane: 37,5 mois contre 11,6 mois; p <0,0001) ou par R-CHOP (PFS médiane: 51,9 mois contre 22,1 mois, p= 0,0071). Le traitement d'entretien par MabThera a entraîné un bénéfice sur le plan de la durée de survie globale tant chez les patients dans la phase d'induction de l'étude ayant répondu à une chimiothérapie CHOP que chez ceux ayant répondu à une chimiothérapie R-CHOP.

Le traitement d'entretien par MabThera a conduit à un bénéfice dans tous les sous-groupes étudiés (sous-groupes en fonction du sexe [masculin, féminin], de l'âge [≤60 ans, >60 ans], du stade de la maladie [III, IV], du statut de performance de l'OMS [0 vs >0], des symptômes B [absence, présence], de l'atteinte de la moelle osseuse [non vs oui], des scores IPI [0–2 vs 3–5] et FLIPI [0–1 vs 2 vs 3–5], du nombre de localisations extra-ganglionnaires [0–1 vs >1], du nombre de ganglions lymphatiques atteints [<5 vs ≥5], du nombre de traitements préalables [1 vs 2], de la meilleure réponse au traitement précédent [CR/PR vs NC/PD], du taux d'hémoglobine [<12 g/dl vs ≥12 g/dl], du taux de β2-microglobuline [<3 mg/l vs ≥3 mg/l], du taux de LDH [accru, non accru]), à l'exception du petit sous-groupe de patients avec forte charge tumorale.

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B
Dans le cadre d'une étude ouverte randomisée, 399 patients âgés (60–80 ans) atteints de lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B non préalablement traité ont reçu soit un protocole CHOP standard (750 mg/m² de cyclophosphamide, 50 mg/m² de doxorubicine, 1,4 mg/m² de vincristine (jusqu'à 2 mg au maximum) le jour 1 et 40 mg/m² de prednisone par jour du jour 1 au jour 5) toutes les trois semaines pendant huit cycles, soit MabThera (375 mg/m²) plus CHOP (R-CHOP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle thérapeutique. L'évaluation de l'efficacité a englobé tous les patients randomisés (197 patients sous CHOP, 202 sous R-CHOP) et a été réalisée au cours d'une période d'observation (médiane) de 31 mois environ. La répartition entre les deux groupes thérapeutiques était équilibrée en ce qui concerne les caractéristiques des patients avant l'instauration du traitement ainsi que le statut de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP a significativement prolongé la durée de survie sans événement (qui constituait le critère d'évaluation primaire de l'efficacité dans cette étude; étaient considérés comme des événements le décès, la récidive, la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement contre le lymphome) (p= 0,0001).

L'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier de la durée de survie médiane sans événement était de 35 mois dans le groupe R-CHOP contre 13 mois dans le groupe CHOP, ce qui correspond à une réduction du risque de 41%. Après 24 mois, le taux de survie global était estimé à 68,2% dans le groupe R-CHOP contre 57,4% dans le groupe CHOP. Une analyse complémentaire réalisée après 60 mois a confirmé le bénéfice de R-CHOP par rapport à CHOP: le taux de survie global était de 62,4% dans le groupe R-CHOP contre 50,8% dans le groupe CHOP (p= 0,0071), ce qui correspond à une réduction du risque de 32% en ce qui concerne la survie.

L'analyse de l'ensemble des paramètres secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a corroboré le bénéfice thérapeutique de R-CHOP par rapport à CHOP. Le taux de réponse complète à l'issue du 8e cycle thérapeutique était de 76,2% dans le groupe R-CHOP contre 62,4% dans le groupe CHOP (p= 0,0028). Le protocole R-CHOP a abaissé le risque de progression de la maladie de 46% et le risque de récidive de 51%.

Les rapports de risque relatifs à la durée de survie sans événement et à la durée de survie globale (R-CHOP contre CHOP) se situaient respectivement en dessous de 0,83 et de 0,95 dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, International Pronostic Index [IPI] adapté en fonction de l'âge, classification selon Ann-Arbor, ECOG, β2-microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, forte charge tumorale, atteinte extra-ganglionnaire, atteinte de la moelle osseuse). Le traitement par R-CHOP a été corrélé à une amélioration des résultats tant chez les patients présentant un risque élevé que chez ceux présentant un faible risque selon l'IPI adapté en fonction de l'âge.

Expérience clinique chez des patients non prétraités et chez des patients avec leucémie lymphatique chronique récidivante ou réfractaire
Dans deux études randomisées en ouvert, un total de 817 patients non prétraités et de 552 patients avec CLL récidivante ou réfractaire ont été randomisés et ont reçu, soit une chimiothérapie FC (25 mg/m² fludarabine, 250 mg/m² cyclophosphamide aux jours J1 à J3) toutes les 4 semaines durant 6 cycles, soit MabThera associé à un protocole FC (R-FC). Au cours du premier cycle, MabThera a été administré un jour avant la chimiothérapie à raison de 375 mg/m², ainsi qu'au jour J1 de chaque cycle suivant, à raison de 500 mg/m².

Dans l'étude de traitements de première ligne, la médiane de la survie sans événement (critère primaire d'évaluation) a été de 42,8 mois dans le groupe R-FC et de 32,5 mois dans le groupe FC (p <0,0001). L'analyse de la survie globale a montré une meilleure survie dans le bras R-FC (p= 0,0427).

Le taux de réponse total a été de 86,1% vs. 72,7%, la réponse complète (CR) de 36,0% vs. 17,2% (p <0,0001).

Dans l'étude avec la maladie récidivante ou réfractaire, la médiane de la survie sans événement (critère primaire d'évaluation) a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC et de 20,6 mois dans le groupe FC (p= 0,0002). La médiane de la survie globale n'a pas encore été atteinte dans le bras R-FC, elle est de 51,9 mois dans le bras FC.

Le taux de réponse total a été de 69,9% vs. 58,0%, la réponse complète (CR) 24,3% vs. 13,0% (p <0,0007).

Expérience clinique lors de polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité et l'innocuité de MabThera dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été attestées dans trois études multicentriques randomisées, contrôlées et menées en double insu.

L'étude 1 (WA17042) était une étude comparative de phase III menée en double insu chez 517 patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un ou plusieurs traitements par des anti-TNF ou n'ayant pas toléré de tels médicaments. Etaient éligibles pour cette étude des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active sévère conformément aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients présentant une réponse ACR20 après 24 semaines. Les patients ont reçu deux administrations de 1'000 mg de MabThera en perfusion i.v. à 15 jours d'intervalle, chacune des deux perfusions ayant été administrée après la perfusion de 100 mg de méthylprednisolone. Tous les patients ont reçu simultanément un traitement oral par le méthotrexate (10–25 mg/semaine) ainsi que de la prednisone par voie orale à raison de 60 mg du 2e au 7e jour et 30 mg du 8e au 14e jour après la première perfusion.

Les patients ont été suivis au-delà de la 24e semaine pour étudier les critères d'évaluation à long terme; à cet effet, on a aussi eu recours à une évaluation radiographique à la 56ème semaine. Durant cette période, les patients ont encore subi parfois d'autres cycles thérapeutiques avec le rituximab suivant un plan expérimental en ouvert dans cette prolongation de l'étude.

L'étude 2 (WA17043) était une étude randomisée de phase II, contrôlée, multifactorielle (3× 3) et menée en double insu avec double placebo, destinée à comparer deux posologies de rituximab (2× 1'000 mg et 2× 500 mg). Le rituximab a été administré, avec ou sans traitement par des glucocorticoïdes en perfusion (l'un des deux schémas thérapeutiques), en association avec des doses hebdomadaires de méthotrexate à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à un traitement préalable par au moins 1–5 DMARD autre(s) que le méthotrexate.

L'étude 3 (WA16291) était une étude contrôlée menée en double insu avec double placebo destinée à évaluer le rituximab en monothérapie ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à un traitement préalable par un ou plusieurs DMARD.

Les patients témoins des trois études ont reçu une dose hebdomadaire de méthotrexate (10–25 mg par semaine).

Répercussions sur l'activité pathologique
Dans les trois études, l'administration de 2× 1'000 mg de rituximab a entraîné, par comparaison avec le traitement par le méthotrexate seul, une augmentation significative du nombre de patients ayant présenté une régression d'au moins 20% de leurs symptômes (score ACR) (Tableau 4). Le résultat thérapeutique a été comparable chez tous les patients, indépendamment du statut concernant le facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements préalables et de l'activité pathologique.

Une amélioration cliniquement et statistiquement significative a également été constatée pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR (articulations sensibles à la pression et tuméfiées, évaluation globale par le patient et le médecin, HAQ Disability Index Score, évaluation de la douleur et protéine C-réactive [mg/dl]).

Tableau 4: Comparaison de la réponse ACR après 24 semaines dans les différentes études (population en ITT)

Réponse ACR	Placebo + MTX	
Etude 1 (WA17042)[1]	N= 201 Patients FR-positifs et FR-négatifs	
ACR20	36 (18%)	
ACR50	11 (5%)	
ACR70	3 (1%)	
Etude 2 (WA17043)[2]	N= 143 Patients FR-positifs et FR-négatifs	
ACR20	45 (31%)	
ACR50	19 (13%)	
ACR70	6 (4%)	
Etude 3 (WA16291)[2]	N= 40 Patients FR-positifs	
ACR20	15 (38%)	
ACR50	5 (13%)	
ACR70	2 (5%)	
Réponse ACR	Rituximab + MTX 2× 1000 mg	Rituximab + MTX 2× 500 mg
Etude 1 (WA17042)[1]	N= 298 Patients FR-positifs et FR-négatifs	–
ACR20	153 (51%)*	–
ACR50	80 (27%)*	–
ACR70	37 (12%)*	–
Etude 2 (WA17043)[2]	N= 185 Patients FR-positifs et FR-négatifs	N= 123 Patients FR-positifs
ACR20	96 (52%)**	68 (55%)**
ACR50	61 (33%)**	40 (33%)**
ACR70	28 (15%)**	16 (13%)***
Etude 3 (WA16291)[2]	N= 40 Patients FR-positifs	–
ACR20	28 (70%)***	–
ACR50	17 (43)***	–
ACR70	9 (23%)***	–

[1] Réponse insuffisante à des anti-TNF.

² Réponse insuffisante à un ou plusieurs DMARD.

* p ≤0,0001.

** p ≤0,001.

*** p <0,05.

FR = facteur rhumatoïde.

Dans l'étude 3 (WA16291), l'efficacité du rituximab en monothérapie a été évaluée dans un groupe thérapeutique supplémentaire. Une réponse ACR20 a été observée chez 65% des patients de ce groupe, contre 38% des patients sous méthotrexate seul (p= 0,025).

Chez les patients traités par le rituximab, le DAS 28, mesurant l'activité pathologique, a baissé significativement plus que chez les patients ayant été traités par le méthotrexate seul. Le nombre de patients présentant une réponse EULAR modérée à bonne était significativement plus élevé dans le groupe sous rituximab que dans le groupe sous méthotrexate seul (Tableau 5).

Tableau 5: Comparaison des réponses DAS et EULAR après 24 semaines dans les différentes études (population en ITT)

	Placebo + MTX	
Etude 1 (WA17042)[1]	N= 201 Patients FR-positifs et FR-négatifs	
Modification du DAS28 (valeur moyenne [écart type])	−0,4 (1,2)	
Réponse EULAR (%)		
Aucune	78%	
Modérée	20%	
Bonne	2%	
Etude 2 (WA17043)[2]	N= 143 Patients FR-positifs et FR-négatifs	
Modification moyenne du DAS28 (écart type)	−0,8 (1,4)	
Réponse EULAR		
Aucune	61%	
Modérée	35%	
Bonne	4%	
Etude 3 (WA16291)[2]	N= 40 Patients FR-positifs	
Modification du DAS (valeur moyenne [écart type])	−1,3 (1,2)	
Réponse EULAR		
Aucune	50%	
Modérée	45%	
Bonne	5%	
	Rituximab + MTX 2× 1000 mg	Rituximab + MTX 2× 500 mg
Etude 1 (WA17042)[1]	N= 298 Patients FR-positifs et FR-négatifs	–
Modification du DAS28 (valeur moyenne [écart type])	−1,9 (1,6)*	–
Réponse EULAR (%)		–
Aucune	35%	
Modérée	50%*	
Bonne	15%	
Etude 2 (WA17043)[2]	N= 185 Patients FR-positifs et FR-négatifs	N= 123 Patients FR-positifs et FR-négatifs
Modification moyenne du DAS28 (écart type)	−2,0 (1,6)	−1,9 (1,4)

	Rituximab + MTX 2× 1000 mg	Rituximab + MTX 2× 500 mg
Réponse EULAR		
Aucune	37%	28
Modérée	40%	59
Bonne	23%	14
Etude 3 (WA16291)[2]	N= 40 Patients FR-positifs	–
Modification du DAS (valeur moyenne [écart type])	–2,6 (1,3)	–
Réponse EULAR		
Aucune	18%	–
Modérée	63%	–
Bonne	20%	–

[1] Réponse insuffisante à des anti-TNF.

[2] Réponse insuffisante à un ou plusieurs DMARD.

* p <0,0001; valeurs de p non calculées pour les études 2 et 3.

FR = facteur rhumatoïde.

Réponse au médicament observée par radiographie
Dans l'étude 1 (WA17042), à laquelle ont participé des patients qui avaient insuffisamment répondu à un ou plusieurs traitements aux anti-TNF ou qui ne les avaient pas supportés, les dommages articulaires structurels ont été évalués par radiographie et exprimés en termes d'altération du score Sharp total modifié et de ses composants, à savoir le score de l'érosion et celui du rétrécissement de l'interligne articulaire. Dans la 56e semaine, les patients du groupe rituximab + MTX ont montré une progression radiographique nettement plus faible que les patients du groupe qui n'a reçu que du méthotrexate. De plus, la proportion des patients n'ayant pas enregistré de progression de l'érosion au cours des 56 semaines a été plus forte chez les patients traités par rituximab (Tableau 6).

Tableau 6: Modifications radiographiques moyennes durant 56 semaines dans l'étude 1 (WA17042)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2× 1'000 mg
Etude 1 (WA17042)	(N= 184)	(N= 273)
Score Sharp total	2,31	1,00 p= 0,0046
Erosions-Score	1,32	0,59 p= 0,0114
Score du rétrécissement de l'interligne articulaire	0,99	0,41 p= 0,0006
Part des patients chez qui l'érosion n'a pas progressé durant 56 semaines	52%	61% p= 0,0494

Répercussions sur la qualité de vie
Une amélioration de tous les résultats issus d'évaluations par les patients (questionnaires HAQ-DI, FACIT-F et SF-36; Tableaux 7 et 8) a été constatée sous rituximab. Par comparaison avec les patients sous méthotrexate seul, une diminution significative de l'indice fonctionnel (HAQ-DI) et de l'indice de fatigue (FACIT-F) ainsi qu'une amélioration dans les catégories Santé physique et Santé mentale du questionnaire SF-36 ont été observées chez les patients traités par le rituximab.

Tableau 7: Questionnaire relatif à la santé SF-36 (Short Form Health Survey): amélioration moyenne entre le début de l'étude et la 24e semaine, par catégorie
Etude 1 (WA17042)

	Placebo + MTX N= 197	Rituximab + MTX N= 294
Santé mentale Modification moyenne (écart type)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)
Valeur de p*	0,0002	
Amélioration	40 (20%)	111 (38%)
Aucune modification	128 (65%)	144 (49%)
Dégradation	29 (15%)	39 (13%)

	Placebo + MTX N= 197	Rituximab + MTX N= 294
Valeur de p*	0,0015	
Santé physique Modification moyenne (écart type)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)
Valeur de p*	<0,0001	
Amélioration	25 (13%)	141 (48%)
Aucune modification	158 (80%)	136 (46%)
Dégradation	14 (7%)	17 (6%)
Valeur de p*	<0,0001	

Etude 2 (WA17043)

	Placebo + MTX N= 141	Rituximab + MTX N= 178
Santé mentale Modification moyenne (écart type)	1,8 (8,0)	3,2 (11,2)
Amélioration	29 (21%)	60 (34%)
Aucune modification	99 (70%)	90 (51%)
Dégradation	13 (9%)	28 (16%)
Santé physique Modification moyenne (écart type)	1,96 (6,3)	6,1 (8,2)
Amélioration	37 (26%)	88 (49%)
Aucune modification	92 (65%)	81 (46%)
Dégradation	12 (9%)	9 (5%)

* Les données de l'étude 2 (WA17043) n'ont été soumises à aucun test.

Catégorie «modification de la santé mentale»: modification >6,33 = amélioration; –6,33 < = modification <6,33 = aucune modification; modification <–6,33 = dégradation.

Catégorie «modification de la santé physique»: modification >5,42 = amélioration; –5,42 < = modification <5,42 = aucune modification; modification <–5,42 = dégradation.

Tableau 8: Réponse HAQ et FACIT-F à la 24e semaine dans l'étude 1 (WA17042)

Réponse à la 24e semaine: modification par rapport à la valeur initiale	Placebo + MTX[1] N= 201 Valeur moyenne (écart type)	Rituximab + MTX[1] N= 298 Valeur moyenne (écart type)	Valeur de p
HAQ[2]	–0,1 (0,5)	–0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F[3]	–0,5 (9,8)	–9,1 (11,3)	<0,0001

[1] Méthotrexate.

[2] Health assessment questionnaire (HAQ).

[3] Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT-F).

Après 24 semaines, le nombre de patients présentant une amélioration cliniquement significative de l'indice HAQ-DI (définie comme une diminution de la valeur totale >0,25 pour un patient donné) était plus important dans le groupe sous rituximab que dans le groupe sous méthotrexate seul, et ce dans les trois études.

Valeurs biologiques

Dans le cadre d'études cliniques, la recherche d'anticorps HACA s'est avérée positive chez 10% environ des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'apparition de HACA chez ces patients n'a été associée ni à une dégradation clinique ni à une augmentation du risque de réactions à des perfusions ultérieures. L'apparition de HACA pourrait s'accompagner de réactions à la perfusion plus fortes ou de réactions allergiques après la deuxième perfusion des cycles suivants. On n'a que rarement observé d'absence de déplétion en cellules B après d'autres cycles de traitement.

Dans l'une des études, la recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) s'est avérée négative au 1er jour et positive à la 16e et/ou 24e semaine chez 15 patients sur 308 (4,8%) traités par le rituximab et 8 patients sur 209 (3,8%) traités par le méthotrexate seul. Le profil d'effets indésirables chez ces patients n'a fourni aucun indice relatif au développement d'une nouvelle maladie auto-immune.

Dans les trois études, une nette baisse du taux de facteurs rhumatoïdes a été observée chez des patients FR-positifs après traitement par le rituximab (plage de valeurs: 45–64%).

Après traitement par MabThera, le taux plasmatique global d'immunoglobulines, le taux global de lymphocytes et le taux de leucocytes sont généralement restés dans la plage de valeurs normales, à l'exception d'une baisse transitoire du taux de leucocytes au cours des quatre premières semaines suivant le traitement. Le taux d'anticorps IgG spécifiques contre les oreillons, la rubéole,

la varicelle, l'anatoxine tétanique, la grippe et Streptococcus pneumoniae sont restés stables pendant 24 semaines après traitement par MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'effet du rituximab sur divers biomarqueurs a été étudié chez des patients inclus dans l'étude 3 (WA16291). Cette étude partielle a évalué l'influence d'une cure unique de rituximab sur la concentration de marqueurs biochimiques, parmi lesquels des marqueurs inflammatoires (interleukine 6, protéine C-réactive, protéine amyloïde A sérique et isotypes A8 et A9 de la protéine S100), des autoanticorps (FR et anticorps anti-peptide citrulliné cyclique) et des marqueurs de la production d'immunoglobuline et du remodelage osseux [ostéocalcine et propeptide N-terminal du collagène de type 1 (P1NP)]. Le traitement par le rituximab – tant la monothérapie que le traitement associé avec le méthotrexate ou le cyclophosphamide – a entraîné, par rapport au méthotrexate seul, une baisse significative de la concentration des marqueurs inflammatoires au cours des 24 premières semaines de suivi. La concentration des marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine et P1NP) a significativement augmenté dans les groupes sous rituximab par comparaison avec les patients ayant reçu uniquement le méthotrexate.

Traitement par plusieurs cures
Au terme de la période de comparaison en double insu de 24 semaines dans le cadre de l'étude, les patients ont eu la possibilité de participer à une étude de suivi de longue durée. Les patients ont reçu des cures supplémentaires de MabThera en fonction des besoins, conformément à l'évaluation de l'activité pathologique par le médecin et sans considération du taux de lymphocytes B périphériques. L'intervalle entre les cures était variable; la majorité des patients se sont vu administrer un nouveau traitement dans les 6–12 mois qui ont suivi la cure précédente. Chez quelques patients, l'intervalle entre deux cures a été plus long. La réponse à un traitement ultérieur était au moins équivalente, en termes d'ordre de grandeur, à la réponse à la première cure.

Pharmacocinétique
La C_{max} moyenne après la quatrième perfusion de 375 mg/m² était de 486 µg/ml (de 77,5 à 996,6 µg/ml). Après deux administrations de rituximab par voie intraveineuse à deux semaines d'intervalle, à raison de 500 ou 1'000 mg par administration, les valeurs suivantes ont été mesurées: concentration maximale moyenne (C_{max}): respectivement 183 µg/ml (plage de valeurs: 81,8–279 µg/ml) et 370 µg/ml (212–637 µg/ml).

Distribution
Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 l (intervalle de 1,7 à 7,51 l).

Elimination
Comme toutes les protéines, le rituximab est dégradé dans le foie. La demi-vie d'élimination terminale moyenne estimée du rituximab est de 20,8 à 22 jours (entre 6,1 et 52 jours). La masse tumorale influe sur la clairance spécifique.

Populations particulières
Ni l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique et l'état général selon l'OMS n'ont eu d'influence sur la pharmacocinétique du rituximab.

La pharmacocinétique du rituximab n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Données précliniques
La mutagénicité et la cancérogénicité du rituximab n'ont pas été étudiées. L'association de MabThera avec le méthotrexate n'a pas fait l'objet d'études précliniques.

Des études de toxicité sur le développement ont été menées chez des macaques de Java femelles auxquelles on a administré des doses allant jusqu'à 100 mg par kg de poids corporel (traitement du 20^{e} au 50^{e} jour de gestation). Ces études n'ont fait état d'aucune toxicité foetale due au rituximab. Une déplétion en cellules B dose-dépendante due au médicament a néanmoins été observée dans les organes lymphatiques des foetus. Cette déplétion s'est maintenue après la naissance et a été associée à une diminution du taux d'IgG chez les nouveau-nés concernés. Chez ces animaux, les taux de cellules B se sont normalisés au cours des 6 mois qui ont suivi la naissance et n'ont pas influé sur la réaction sur l'immunisation.

Remarques particulières
Incompatibilités
Aucune incompatibilité n'a été observée entre MabThera et les poches ou tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou polyéthylène.

On ne doit mélanger MabThera qu'avec les solutions figurant sous «Remarques concernant la manipulation».

Influence sur les méthodes de diagnostic
D'éventuelles répercussions sur la vaccination ou sur des méthodes diagnostiques reposant sur la mise en évidence d'anticorps n'ont jusqu'à présent pas été étudiées.

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

Remarques concernant le stockage
Conserver les flacons au réfrigérateur (2–8 °C). Conserver le récipient dans le carton d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution de MabThera prête à être perfusée reste physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures à 2–8 °C et pendant 12 heures à 15–25 °C. Etant donné que MabThera ne contient pas d'agent conservateur antimicrobien, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée, pour des raisons microbiologiques, immédiatement après dilution, à moins que celle-ci ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Remarques concernant la manipulation et l'élimination
MabThera est un liquide clair, incolore, présenté en flacons exempts de pyrogènes, d'agents conservateurs et à usage unique.

La quantité nécessaire de MabThera doit être prélevée dans des conditions d'asepsie et diluée à une concentration calculée de 1 à 4 mg/ml dans une poche pour perfusion contenant un soluté aqueux de chlorure de sodium à 0,9% ou un soluté glucosé aqueux à 5%, stérile et exempt de pyrogènes. Pour la préparation du mélange, retourner la poche avec précaution afin d'éviter la formation de mousse. Etant donné que le médicament ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens ni de substances bactériostatiques, il faut travailler dans des conditions stériles. Les substances médicamenteuses à usage parentéral doivent être visuellement contrôlées en vue de déceler la présence éventuelle de particules ou un changement de coloration.

A l'issue du traitement ou après la date de péremption du médicament, les restes de produit non utilisés doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Numéro d'autorisation
54378 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

Mise à jour de l'information
Mai 2009.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2009 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [03.07.2009]